

502 1392

許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 8 月 7 日 (07.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/064400 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 249/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01062

(22) 国際出願日: 2003 年 2 月 3 日 (03.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-24900 2002 年 2 月 1 日 (01.02.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安田 昌平 (YASUDA, Shohei) [JP/JP]; 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品生産技術研究所内 Kanagawa (JP). 伊村 維晃 (IMURA, Koreaki) [JP/JP]; 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品生産技術研究所内 Kanagawa (JP). 岡田 裕美子 (OKADA, Yumiko) [JP/JP]; 〒250-0852 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品

生産技術研究所内 Kanagawa (JP). 辻山 真一郎 (TSUJYAMA, Shinichiro) [JP/JP]; 〒254-0016 神奈川県平塚市東八幡 5-2-3 三協化学株式会社 合成化学研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士ビル 3 2 3 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

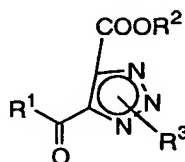
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

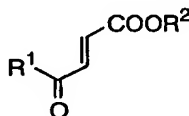
[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 1,2,3-TRIAZOLE COMPOUND

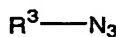
(54) 発明の名称: 1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: A process for efficiently producing a compound represented by the general formula (I): (I) wherein R¹ represents aryl, amino, alkyl, or alkoxy; R² represents a group protecting the carboxylic acid; and R³ represents an alkali metal, hydrogen, alkyl, aryl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, or trialkylsilyl. The process is characterized by reacting a compound represented by the following general formula (II) with a compound represented by the following general formula (III) in the presence of a transition metal compound.

[続葉有]



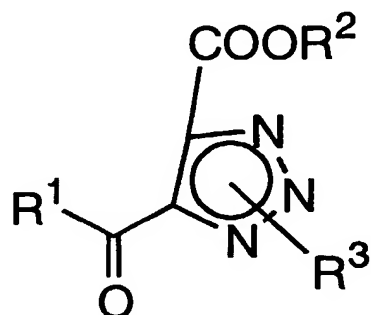
WO 03/064400 A1



2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

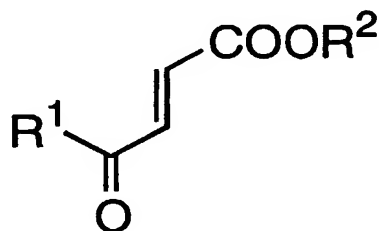
(57) 要約:

一般式 (I) の化合物の効率のよい製造法が開示されている:



(I)

(式中、R¹はアリール基、アミノ基、アルキル基、またはアルコキシ基を表し、R²はカルボン酸の保護基を表し、R³はアルカリ金属、水素原子、アルキル基、アリール基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、またはトリアルキルシリル基を表す。)。この方法は下記的一般式 (II) と一般式 (III) の化合物とを遷移金属化合物存在下で反応させることを特徴とする。



(II)



(III)

明 細 書

1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法

[発 明 の 背 景]

発明の分野

本発明は、医薬の原料または中間体として有用な1, 2, 3-トリアゾール化合物の新規な製造法に関する。

背景技術

1, 2, 3-トリアゾール化合物は医薬の原料または中間体として有用である。例えば、この化合物は、WO 99/16770に記載の抗アレルギー剤として有用な三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の製造中間体として利用可能である。その一般的な製造方法として、アセチレン化合物またはオレフィン化合物とアジド化合物とを作用させ、付加環化反応により1, 2, 3-トリアゾール環を構築する方法が知られている(H.Wamhoff ; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, New York(1984), Vol 5, p705)。

アセチレン化合物とアジド化合物との付加環化反応は、両化合物について置換基が広範囲に許容されるものであるため、汎用性が高い。

一方、オレフィン化合物とアジド化合物との付加環化反応は、ハロゲン、水酸基などの脱離基を有する特殊なオレフィン化合物を用い、脱離反応により芳香化させるものである(H.Wamhoff ; "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, New York(1984), Vol 5, p712)。この付加環化反応を用いるには、特殊なオレフィン化合物への変換を必要とするため、製造工程が長くなり、また、芳香化する際の脱離反応には高温、高圧等の条件を用いる必要もある点で不利となることがある。

また、Heterocycles, vol.51, p481 (1999) およびJ.Med.Chem., vol.26, p714 (1983)には、脱離基を有さないオレフィン化合物にアジド化合物を作用させる方法が開示されているが、低収率であることから、効率的な方法とはいえない。

WO 99/16770号には、オレフィン化合物からアセチレン化合物への一

一般的な変換法が開示されている。しかし、本変換方法は製造工程が長くなり、経済的に不利である。

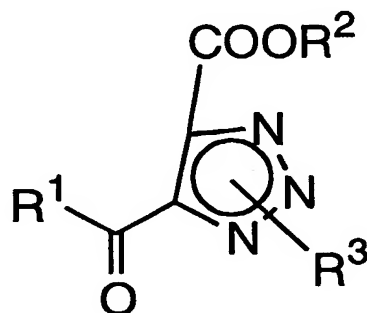
したがって、脱離基を有さないオレフィン化合物から 1, 2, 3-トリアゾール化合物を、効率的かつ安価に製造する方法が依然として求められていた。

[発 明 の 概 要]

本発明者らは、今般、触媒量の遷移金属化合物存在下、脱離基を有さない一定のオレフィン化合物と、一定の置換基を有するアジド化合物とを直接反応させることにより、1, 2, 3-トリアゾール化合物を効率よく製造できることを見出した。さらに、本反応を酸化剤存在下または酸素雰囲気下で行うことにより、収率が向上することを見出した。本発明は、これら知見に基づくものである。

したがって、本発明は、1, 2, 3-トリアゾール化合物の効率的かつ安価な製造法の提供をその目的としている。

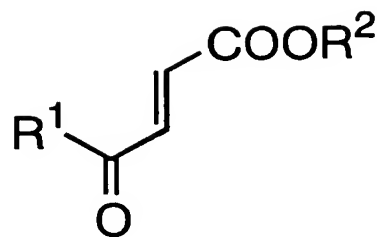
すなわち、本発明による方法は、下記一般式 (I) で表される 1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法であって：



(I)

(式中、R¹は置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルキル基または置換基を有してもよいアルコキシ基を表し、R²はカルボン酸の保護基を表し、R³はアルカリ金属、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアルキルスルホニル基、置換基を有してもよいアリールスルホニル基またはトリアルキルシリル基を表す。)

一般式 (II) :



(II)

(式中 R¹, R² は前記と同じ意味を示す。) で表される化合物と、一般式 (III) :



(III)

(式中 R³ は前記と同じ意味を示す。) で表されるアジド化合物とを遷移金属化合物存在下で反応させることを含んでなるものである。

[発明の具体的説明]

本明細書において、特に断らない限り、基または基の一部としての「アルキル」および「アルコキシ」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状の炭素数 1～6、好ましくは炭素数 1～4、のアルキルおよびアルコキシを意味する。

本明細書において、アリール基とはフェニル基またはナフチル基を意味する。

R¹ の表わすアリール基の 1 または 1 以上の置換基としては、以下の (a) ～ (n) が挙げられる：

- (a) 水素原子、
- (b) ハロゲン原子、
- (c) 保護されていてもよい水酸基、
- (d) ホルミル基、
- (e) C₁₋₁₂ アルキル基、
- (f) C₂₋₁₂ アルケニル基、
- (g) C₁₋₁₂ アルコキシ基、

(h) 基- $C=N-OR^4$ (ここで、 R^4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フェニル C_{1-4} アルキル基、またはフェニル基を表す)、

(i) 基- $(CH_2)_m-OR^5$ (ここで、 m は1~4の整数を表わし、 R^5 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはフェニル C_{1-4} アルキル基 (このフェニルアルキル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、 C_{1-4} アルキル基で置換されてもよい) を表わす)、

(j) 基- $(CH_2)_k-COR^6$ (ここで、 k は0~4の整数を表わし、 R^6 は、水素原子、または C_{1-4} アルキル基を表す)、

(k) 基- $(CH_2)_j-COOR^7$ (ここで、 j は0~4の整数を表わし、 R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基を表す)、

(l) 基- $(CH_2)_p-NR^8R^9$ (ここで、 p は1~4の整数を表わし、 R^8 および R^9 は同一または異なってもよく、(1) 水素原子、(2) C_{1-6} アルキル基 (このアルキル基は、アミノ基 (このアミノ基は C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、(3) フェニル C_{1-4} アルキル基、

(4) 基- COR^{14} (ここで、 R^{14} は、水素原子、 C_{1-4} アルキル (このアルキル基はカルボキシル基で置換されていてもよい) を表す)、または(5) 基- SO_2R^{15} (ここで、 R^{15} は、 C_{1-4} アルキル基、またはフェニル基 (このフェニル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい) を表す) を表す)、

(m) 基- $(CH_2)_q-CONR^{10}R^{11}$ (ここで、 q は0~4の整数を表わし、 R^{10} および R^{11} は同一または異なってもよく、水素原子、飽和または不飽和の5~7員複素環 (この複素環はピリジン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフランおよびオキサゾリンからなる群から選択される環である)、または C_{1-6} アルキル基 (このアルキル基は、飽和または不飽和の5~7員複素環 (この複素環は、ピリジン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフランおよびオキサゾリンからなる群から選択される環である) で置換されていてもよい) を表すか、または R^{10} と R^{11} とは、それが結合している窒素原子と一緒に形成する飽和または不飽和の5~7員複素環 (この複素環は、ピリ

ジン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサゾリン、ピペラジン、モルホリン、スクシンイミド、インドール、イソインドール、フタルイミド、ベンゾチアゾールおよび 1, 1-ジオキソ-ベンゾチアゾールからなる群から選択される環であり、また C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい)を表す)、および

(n) 基-NR¹²R¹³ (ここで、R¹²およびR¹³は同一または異なっているとしてもよく、水素原子、または基-COR¹⁶ (ここで、R¹⁶は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはフェニル基 (このフェニル基は、C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₆アルコキシ基 (このアルコキシ基はフェニル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい) を表す)。

また、R¹の表わすアミノ基の 1 または 1 以上の置換基としては、アルキル基、アリール基、アシル基 (好ましくは、アルキルカルボニル基)、および置換基を有してもよいスルホニル基 (この置換基としてはフェニル基で置換されていてもよいアルキル基が挙げられる) が挙げられる。

R¹の表わすアルキル基の 1 または 1 以上の置換基としては、直鎖状アルキル基 (例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基)、分岐鎖状アルキル基 (例えば、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、3-ペンチル基)、および環状C₃₋₇アルキル基 (例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基) が挙げられる。

R¹の表わすアルコキシ基の 1 または 1 以上の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、C₃₋₇シクロアルキル基、フェニル基、C₁₋₄アルコキシ基、フェノキシ基、アミノ基 (このアミノ基は、C₁₋₄アルキル基で置換されていてもよい) が挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、R¹は、フェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、6-アミノ-3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニルアミノ、エトキシル、メトキシ基であり、より好ましくは、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメト

キシフェニルアミノ、メトキシル基である。

本発明において、 R^2 の表わすカルボン酸の保護基の好ましい例としては、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-フェニルスルホニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-シアノエチル、2-トリメチルシリルエチル基が挙げられ、より好ましくは、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-フェニルスルホニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-シアノエチル、2-トリメチルシリルエチル基であり、特に好ましくは、エチル基である。

本発明において、 R^3 が表すアルキル基、アルキルスルホニル基、およびアリールスルホニル基の置換基としては、フェニル基（このフェニル基はニトロ基またはアルコキシ基により置換されていてもよい）が挙げられる。

R^3 の好ましい例としては、メチル、エチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、ベンジルスルホニル、p-ニトロベンジルスルホニル、p-メトキシベンジルスルホニル、フェニル、p-メトキシフェニル、p-ニトロフェニル、ナフチル基、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、アルカリ金属、水素原子が挙げられ、より好ましくは、ナトリウム、カリウム、水素原子、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、p-メトキシベンジル、トルエンスルホニルであり、特に好ましくはナトリウム、水素原子である。

反応条件

本発明において、化合物の割合は特に限定されず適宜決定されてもよいが、一般式 (II) の化合物に対して、一般式 (III) のアジド化合物を0.5~20モル当量使用することが好ましく、より好ましくは1~3モル当量使用する。反応は、適当な溶媒中、室温あるいは加熱することによって行われる。反応に使用される溶媒としては、反応の進行を妨げないものであれば特に限定されず、例えば、

メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールなどのアルキルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジフェニルエーテルなどのアルキルエーテル、塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、アセトン、2-ブタノン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒あるいは水などを単独もしくは混合して使用できる。反応温度は、 -20°C ～溶媒の沸点が好ましく、より好ましくは 0°C ～溶媒の沸点である。反応時間は10分～48時間が好ましく、より好ましくは2時間～15時間である。

遷移金属化合物

本発明による反応に用いられる遷移金属化合物は、好ましくは、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、臭化鉄(III)、塩化鉄(III)、ヨウ化鉄(III)であり、より好ましくは塩化銅(I)、塩化鉄(III)である。また、それぞれの水和物も使用することができる。

酸化剤

本発明による方法は、酸化剤存在下で実施することで、より良好な収率で一般式(I)の化合物を与えることから、その利用が好ましい。酸化剤としては例えば、塩素酸塩、亜塩素酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩等のハロゲンオキシ酸塩、過硫酸塩、過酸化水素、過酢酸や4-クロロ過安息香酸等の有機過酸、二酸化マンガンのクロム酸等の金属酸化物が好ましく、より好ましくは、塩素酸ナトリウム、臭素酸ナトリウムが挙げられる。酸化剤の使用量は、一般式(II)の化合物に対して0.1～5モル当量が好ましく、より好ましくは0.4～1.5当量を使用する。また、酸素を使用することによってもより良好な収率で一般式(I)の化合物を得ることができ、その場合には、反応が完結するまで酸素雰囲気下あるいは反応液中に酸素の通気を行うのが好ましい。

本発明の製造方法によって得られた化合物は、必要に応じた反応停止処理を実施した後、再結晶、クロマトグラフィー、蒸留等の通常の精製法により容易に精製することができる。

[実施例]

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例 1 エチル 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート

アジ化ナトリウム (74 mg, 1.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.0 mL) に塩化銅 (I) (7.5 mg, 0.075 mmol) を室温にて加えた。この混合液に、エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテネート (200 mg, 0.76 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1.5 mL) を 5℃にて添加し、反応液の温度を室温まで昇温した後、8時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層を 2 N 塩酸で pH 1.8 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物質を減圧下乾燥し、エチル 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (149 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.70 (3H, t), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.28 (2H, q), 6.84 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.60 (1H, d).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : δ 13.9, 56.1, 56.2, 62.2, 109.9, 110.8, 126.3, 129.3, 149.1, 154.3, 160.1, 185.8.

実施例 2 エチル 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート

アジ化ナトリウム (1.84 g, 28.3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (40 mL) に塩化銅 (I) (190 mg, 1.91 mmol) を室温にて加え、酸素雰囲気置換した。この混合液に、エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテノエート (2.50 g, 9.46 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を 5℃にて 30 分

間かけて添加した。反応液の温度を室温まで昇温し、3時間攪拌した。その後、5℃まで反応温度を下げ、エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテノエート (2.50 g, 9.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) を添加し、室温に昇温した後4時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (75 mL) に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (636 mg, 9.22 mmol) を加え、6 N硫酸にてpH 1.8に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層に5 wt %食塩水を加え、1 N塩酸でpH 1.5に調製した後、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去した。残渣にトルエンを加え、減圧下留去した。得られた結晶をトルエン洗浄後、減圧下乾燥し、エチル 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (4.71 g, 81%) を得た。

実施例3 エチル 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート

アジ化ナトリウム (1.84 g, 28.3 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (37.5 mL) に塩化鉄 (III) (309 mg, 1.90 mmol) を室温にて加えた。次いで、酸素雰囲気下、エチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテノエート (2.50 g, 9.46 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (25 mL) を5℃で加え、室温に昇温した後、3時間攪拌した。その後、反応液にエチル 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテノエート (2.50 g, 9.46 mmol) を室温にて加え、さらに4時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (636 mg, 9.22 mmol) を加え、1 N塩酸にてpH 2に調整した。酢酸エチルで抽出した後、5 wt %食塩水を加え、1 N塩酸でpH 2.0に調製し、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣にトルエンを加え、減圧下トルエンを留去した。得られた結晶を濾取し、トルエンで洗浄後、減圧下乾燥し、エチル 5-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (5.08 g, 88%) を得た。

実施例4 エチル 4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1,2,3-

ートリアゾールー5ーカルボキシレート

N, N-ジメチルホルムアミド (36 mL) にアジ化ナトリウム (4.87 g、75 mmol) と塩素酸ナトリウム (2.90 g、27 mmol) と37%塩化第二鉄水溶液 (1.49 g、3 mmol) を加えて40℃に加熱した混合溶液に、あらかじめN, N-ジメチルホルムアミド (36 mL) にエチル 4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテノエート (18 g、68 mmol) を加え50℃で溶解した混合溶液を滴下した。滴下後40℃で1時間反応させた後、更に65℃で1時間反応させた。反応終了後、5℃に冷却し、アセトニトリル (7 mL) と亜硝酸ナトリウム (1.18 g、17 mmol) を水 (25 mL) に溶解させた水溶液を順次滴下し、3M-硫酸水溶液でpH 1.5に調整した。5℃で1時間攪拌した後、酢酸エチル (198 mL) を加えて分液した。有機層を5%食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ液を減圧下濃縮すると結晶が析出し、この濃縮残渣にトルエン (90 mL) を加えて5℃で12時間結晶を熟成させた。結晶をろ取した後、トルエンで洗浄し、減圧下乾燥することで淡黄色粉末17.15 gが得られた (収率82.5%)。

実施例5 エチル 1H-1, 2, 3-ートリアゾールー4, 5-ジカルボキシレート

アジ化ナトリウム (2.83 g、43.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (52.5 mL) に塩化銅 (I) (288 mg、2.91 mmol) を室温にて加えた。酸素雰囲気下、フマル酸ジエチル (2.50 g、14.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) を5℃にて加え、室温に昇温し、12時間攪拌した。その後、反応液を5℃まで冷却し、フマル酸ジエチル (2.50 g、14.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) を加え、反応液を室温に昇温し、12時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水 (75 mL) に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (1.00 g、14.5 mmol) を加え、2N塩酸にてpH 1.8に調節した。酢酸エチルで抽出した後、有機層に飽和食塩水を加え、1N塩酸でpH 1.0に調整した後、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物質を減圧下乾燥し、エチル 1H-1, 2, 3-ートリア

ゾール-4, 5-ジカルボキシレート (5.96 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (6H, t), 4.44 (4H, q).

実施例 6 エチル 5-(3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート

アジ化ナトリウム (690 mg, 10.6 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (50 mL) に塩化銅 (I) (35 mg, 0.35 mmol) を室温にて加え、酸素雰囲気中に置換した。5°C に混合溶液を冷却した後、エチル 4-(3, 4-ジメトキシアニリド)-4-オキソ-2-ブテノエート (1.00 g, 3.58 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) を30分間かけて添加した。反応液を室温まで昇温し、2日間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、亜硝酸ナトリウム (494 mg, 7.16 mmol) を加え、2N塩酸にてpH 1.5に調節した。酢酸エチルで抽出した後、有機層に飽和食塩水を加え、1N塩酸でpH 1.5に調整した後、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を約20 mLにまで減圧下留去した。析出した固体を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、減圧下乾燥させた後、エチル 5-(3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (888 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.24 (3H, t), 3.74 (6H, s), 4.32 (2H, q), 6.94 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 10.70 (1H, br-s).

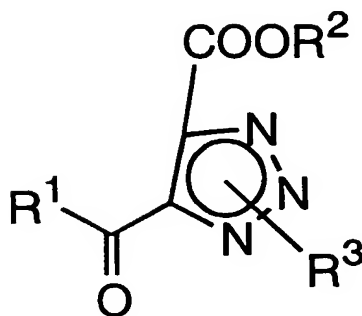
参考例 エチル 5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート

アジ化ナトリウム (40 mg, 0.62 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (5.0 mL) にエチル 4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-2-ブテノエート (104 mg, 0.39 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.0 mL) を5°Cにて添加し、温度を室温まで昇温し、6時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水 (10 mL) を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層を2N塩酸でpH 1.5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶剤を留去した。得られた油状

物質を減圧下乾燥し、エチル 5-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキレート (63 mg, 収率52%)を得た。

請 求 の 範 囲

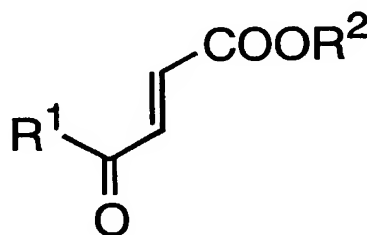
1. 一般式 (I) で表される 1, 2, 3-トリアゾール化合物の製造法であって：



(I)

(式中、 R^1 は置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアルキル基または置換基を有してもよいアルコキシ基を表し、 R^2 はカルボン酸の保護基を表し、 R^3 はアルカリ金属、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアルキルスルホニル基、置換基を有してもよいアリールスルホニル基またはトリアルキルシリル基を表す。)

一般式 (II)：



(II)

(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を示す。)で表される化合物と、一般式(III)：



(III)

(式中、 R^3 は前記と同じ意味を示す。)で表されるアジド化合物とを遷移金属化合物存在下で反応させることを含んでなる、方法。

2. 遷移金属化合物が塩化銅(I)または塩化鉄(III)である、請求項1に記載の製造法。

3. 酸化剤存在下または酸素雰囲気下にて反応を行う請求項1または2に記載の製造法。

4. 酸化剤が塩素酸ナトリウムまたは臭素酸ナトリウムである、請求項3に記載の製造法。

5. R^1 が3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニルアミノ基、メトキシル基、 R^2 がエチル基、 R^3 がナトリウム、水素原子である、請求項1～4のいずれか一項に記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP03/01062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D249/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D249/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 56-127363 A (Director General, Agency of Industrial Science and Technology), 06 October, 1981 (06.10.81), (Family: none)	1-5
A	JP 2001-233767 A (Shionogi & Co., Ltd.), 28 August, 2001 (28.08.01), (Family: none)	1-5
A	EP 400842 A (SCERING AGLOCHEMICALS LTD.), 05 December, 1990 (05.12.90), & JP 3-17069 A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 April, 2003 (16.04.03)

Date of mailing of the international search report
30 April, 2003 (30.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C 0 7 D 2 4 9 / 0 4

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. C 0 7 D 2 4 9 / 0 4

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 56-127363 A (工業技術院長), 1981. 10. 06 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 2001-233767 A (塩野義製薬株式会社), 2001. 08. 28 (ファミリーなし)	1-5
A	EP 400842 A (SCERING AGLOCHEMICALS LIMITED), 1990. 12. 05 & JP 3-17069 A	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 0 4 . 0 3

国際調査報告の発送日

30.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙 二



4 P

7 4 3 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2